

Ghrelin – ny lovande behandling vid anorexi och katabola tillstånd



MAARIT KORKEILA, bitr överläkare, PhD, njurmedicinska kliniken, Karolinska universitetssjukhuset, Huddinge
JUAN JESUS CARRERO, farmaceut, PhD, Centrum för molekylärmedicin, Karolinska universitetssjukhuset, Huddinge
TOMMY CEDERHOLM, professor, överläkare, Klinisk nutrition och

metabolism, Uppsala universitet, geriatrika kliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala
PETER STENVINKEL, professor, överläkare, njurmedicinska kliniken, Karolinska universitetssjukhuset, Huddinge
peter.stenvinkel@ki.se

Protein-energi-malnutrition, det vill säga undernäring eller kakexi [1], är ett vanligt förekommande tillstånd hos kroniskt sjuka patienter och har rapporterats förekomma hos cirka 20–40 procent av patienter med kronisk hjärtsvikt, kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL) och malign sjukdom [2]. Bland patienter med dialyskrävande njursvikt är andelen undernärda patienter sannolikt ännu större [3]. Förekomsten av kronisk njursjukdom ökar över hela världen. Trots de senaste årens teknologiska framsteg inom dialysbehandlingen har inte överlevnaden påtagligt förbättrats. Femårsöverlevnaden för en dialyspatient är jämförbar med den man ser hos patienter med kolon- och ovarialcancer. Den främsta orsaken till död hos kroniskt njursjuka patienter är prematur kardiovaskulär sjukdom, som ses framför allt hos de patienter som samtidigt har tecken på undernäring och/eller kronisk inflammation [4]. Det finns många orsaker till kakexi vid avancerad njursvikt, såsom kronisk inflammation, hypogonadism, komorbiditet, acidos och dialysrelaterade orsaker, men anorexi är sannolikt den viktigaste. Anorexi är dessutom ett av de symtom som är starkast associerat med ökad dödlighet och minskad livskvalitet hos dialyspatienter [5].

Komplicerad reglering av aptit

Regleringen av aptit är en komplicerad hypotalamisk process som involverar centralauropeptider (såsom neuropeptid Y, NPY) och perifera signalsubstanter som utsöndras från fettväv och magsäck [6]. Med tanke på de multifaktoriella bakomliggande mekanismerna till uremisk anorexi och eftersom de behandlingsstrategier man hittills provat för att förbättra aptiten och näringstillståndet hos dialyspatienter inte varit särskilt framgångsrika är det lätt att förstå att en viss terapeutisk nihilism har uppkommit. Även om några mindre studier har dokumenterat vissa positiva effekter med megestrol acetat på vikt och kroppssammansättning hos dialyspatienter [7] saknar vi idag effektiv behandling av uremisk anorexi. Nytt hopp har dock väckts då randomiserade placebokontrollerade studier med ghrelin de senaste åren har dokumenterat intressanta resultat såväl vid uremisk anorexi [8, 9] som vid andra kroniska sjukdomstillstånd med dålig aptit och undernäring [10–13].

Ghrelin – ett magsäckshormon som påverkar aptiten

Sedan den första rapporten i Science 1996, som antydde en förekomst av detta aptitstimulerande hormon [14], har det nu (april 2010) publicerats mer än 4000 artiklar om ghrelin.

Ghrelin är en orexigent (aptitstimulerande) peptid (28 kDa) som utsöndras från endokrina celler i magsäcken och som deltar i regleringen av energibalans och aptit. Peptiden är en endogen ligand för receptorn till tillväxthormon typ 1 (GHS-R, growth hormone secretagogue receptor) som i sin tur ökar uttrycket av aptitstimulerandeuropeptider (som NPY och agoutirelaterat protein, AGRP) och leder till frisättning av tillväxthormon (GH). Eftersom anorektiska cancerpatienter, liksom patienter med anorexia nervosa, hjärtsvikt och KOL, har förhöjda nivåer av ghrelin har man spekulerat över om förhöjda nivåer av denna peptid utgör en försvarsmekanism för att upprätthålla homeostas och kompensera för energiförluster [2]. Omvänt gäller att efter ventrikelsektion sjunker nivåerna av ghrelin, vilket medför minskad aptit och vikt [15].

Syntetiskt ghrelin har egenskaper som stimulerar matintag via sin effekt på hypotalamus [16], och har även rapporterats öka muskelmassan [17]. Ghrelin cirkulerar i plasma i två huvudsakliga former (acyl- respektive desacylghrelin) vars effekter på aptit och energibalans skiljer sig åt. Medan desacylghrelin minskar aptiten, förlångsammare magsäckstömningen och har negativ effekt på energibalansen [18] är den acylerade formen biologiskt aktiv och stimulerar aptiten. En aktuell studie visar att desacylghrelin kan vara en användbar riskmarkör för ateroskleros hos äldre hypertensiva patienter [19]. Hos njursjuka patienter har kraftigt förhöjda nivåer av totalt ghrelin uppmätts [20], något som med tanke på ghrelinets aptitstimulerande effekt kan verka paradoxalt. Då man emellertid funnit att det huvudsakligen är desacylkomponenten som ackumuleras vid njursvikt [21] kan man spekulera över om det snarare är relationen mellan acyl- och desacylghrelin än den totala mängden ghrelin som påverkar aptiten.

Ghrelin kan få undernärda patienter att äta

Två studier har nyligen visat att infusion av ghrelin kan förbättra aptiten hos njursjuka patienter. I en randomiserad, dubbelblindad korsstudie på nio pådialyspatienter kunde Wynne et al [9] visa att en enda subkutan injektion av acylghrelin resulterade i en 10-faldig ökning av plasmanivåerna av ghrelin och en ökning av energiintaget från 440 till 690 kcal. Vid en uppföljningsstudie av 12 undernärda dialyspatienter som behandlades med infusion av ghrelin under 7 dagar noterades en ökad acyl-/desacylghrelinkvot och en 20–25-procentig ökning av det dagliga energiintaget vid både starten och avslutningen av studien, utan en kompensatorisk

■ sammanfattat

Ghrelin är ett orexigent hormon med antikatabola effekter.

Nivåerna av magsäckshormonet ghrelin är vanligen förhöjda vid kroniska sjukdomstillstånd som karakteriseras av dålig aptit och

undernäring.

Ghrelinbehandling har vid sjukdomstillstånd som hjärtsvikt, kronisk obstruktiv lungsjukdom, cancer och kronisk njursvikt medfört bättre aptit och tecken på muskelanabolism.

minskning av energiomsättningen [8]. Som en intressant biefekt noterades i båda ovanstående studier en signifikant sänkning av blodtrycket under behandlingen med ghrelin.

En placebokontrollerad studie har visat att 28 dagars behandling med en så kallad superagonist (AKL-0707) av en tillväxthormonfrisättande faktor medförde en 400-procentig ökning av GH-nivåerna och ett förbättrat nutritionsstatus (mätt med DEXA (dual X-ray absorptiometry) och SGA (subjective global assessment) hos njursjuka patienter i stadium 3 och 4 utan bieffekter [22]. Detta styrker uppfattningen att stimulerad GH-frisättning leder anabolism i denna patientgrupp. Även hos andra kroniskt sjuka patientgrupper (där dålig aptit och undernäring är vanligt förekommande (såsom kronisk hjärtsvikt [23], KOL [10], gastropares [24] och cancer [12]) har ghrelininfusioner i doser mellan 4 och 16 µg/kg/dag medfört bland annat bättre aptit, viktuppgång och ökad arbetsförmåga. Speciellt kan noteras att i en studie av 10 patienter med kronisk hjärtsvikt medförde 3 veckors ghrelinbehandling en signifikant ökad ejektionsfraktion (27 ± 2 till 31 ± 2 procent) och syreupptagningsförmåga (739 ± 127 till 801 ± 126 ml/min) under arbete [11]. Dessutom har flera andra gynnsamma effekter, som minskad inflammation [13], hämning av sympatikusaktivitet [2] och positiva effekter på diabetesneuropati [25], nyligen rapporterats. Ghrelin har även visat sig ha intressanta effekter på de mesolimbiska kolinerga och dopaminerga belöningssystemen [26].

Flera obesvarade frågor kräver svar

Även om de första interventionsstudierna med ghrelin inger nytt hopp finns det flera obesvarade frågor som kräver svar. Eftersom interventionsstudierna har varit av relativt kort duration vet vi ännu inte om den förbättrade aptiten leder till minskad dödlighet. Man kan heller inte utesluta att långvarig behandling med ghrelin leder till behandlingsresistens. Dock skulle den fysiologiska exponering som sker vid varje måltid sannolikt ha lett till att en resistens mot ghrelinets effekter ob-

serverats redan i de genomförda korttidsstudierna. En tredje obesvarad fråga är om ghrelinets mitogena egenskaper [27] på sikt skulle kunna öka risken för cancer. Hittills har dock ingen ökad prevalens av maligniteter observerats hos de mer än 8 000 patienter som idag behandlats med ghrelin [2]. Eftersom det finns en rapport om att ghrelinbehandling hos friska män medför ökad lipolys och insulinresistens, oberoende av kortison och GH [28], måste långtidseffekterna av ghrelinbehandling på insulinkänsligheten beaktas. Eftersom en invers korrelation mellan plasmainsulin och ghrelin har rapporterats [20] och ghrelin i en studie var positivt associerat med ökad insulinkänslighet [29] finns det idag inga säkra hållpunkter för att ghrelinbehandling försämrar insulinkänsligheten. Snarare visar en studie på uremiska råttor att eftersom ghrelinbehandling leder till gynnsamma effekter på mitokondriefunktion och sänker triglyceridnivåerna i muskulaturen borde insulinkänsligheten snarast öka [30]. Slutligen bör man under rådande pressade hälsoekonomiska situation vara medveten om att parenteral ghrelinbehandling med kort effekt kan bli dyr. Det finns således ett stort behov av billigare och mer lättadministrerat peroralt ghrelin.

Sammanfattning

Flera aktuella studier med ghrelinbehandling har visat lovande resultat när det gäller behandling av kroniskt sjuka patienter med dålig aptit och undernäring. Genom att bryta den negativa cirkel som undernärda, katabola kroniskt sjuka patienter med dålig aptit och inflammation ofta befinner sig i har denna nya behandlingsstrategi definitivt en framtida terapeutisk potential. Även om de underliggande verkningsmekanismerna för ghrelinets effekter numera är väl kartlagda återstår dock flera obesvarade frågor som bara kan besvaras av längre prospektiva randomiserade långtidsstudier, vilka bör utföras innan behandling med ghrelin kan införas i den kliniska vardagen.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

8. Ashby DR, Ford HE, Wynne KJ, Wren AM, Murphy KG, Busbridge M, et al. Sustained appetite improvement in malnourished dialysis patients by daily ghrelin treatment. *Kidney Int.* 2009;76:199-206.
9. Wynne K, Giannitsopoulou K, Small CJ, Patterson M, Frost G, Gbatei MA, et al. Subcutaneous ghrelin enhances acute food intake in malnourished patients who receive maintenance peritoneal dialysis: a randomized, placebo-controlled trial. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16:2111-8.
10. Nagaya N, Itoh T, Murakami S, Oya H, Uematsu M, Miyatake K, et al. Treatment of cachexia with ghrelin in patients with COPD. *Chest.* 2005;128:1187-93.
11. Nagaya N, Moriya J, Yasumura Y, Uematsu M, Ono F, Shimizu W, et al. Effects of ghrelin administration on left ventricular function, exercise capacity, and muscle wasting in patients with chronic heart failure. *Circulation.* 2004;110:3674-9.
12. Neary NM, Small CJ, Wren AM, Lee JL, Druce MR, Palmieri C, et al. Ghrelin increases energy intake in cancer patients with impaired appetite: acute, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:2832-6.
13. Kodama T, Ashitani J, Matsumoto N, Kangawa K, Nakazato M. Ghrelin treatment suppresses neutrophil-dominant inflammation in airways of patients with chronic respiratory infection. *Pulm Pharmacol Ther.* 2008;21:774-9.
14. Jeon TY, Lee S, Kim HH, Kim YJ, Son HC, Kim DH, et al. Changes in plasma ghrelin concentration immediately after gastrectomy in patients with early gastric cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:5392-6.
15. DeBoer MD, Zhu X, Levasseur PR, Inui A, Hu Z, Han G, et al. Ghrelin treatment of chronic kidney disease: Improvements in lean body mass and cytokine profile. *Endocrinology.* 2008;149:827-35.
16. Asakawa A, Inui A, Fujimiya M, Sakamaki R, Shinfuku N, Ueta Y, et al. Stomach regulates energy balance via acylated ghrelin and desacyl ghrelin. *Gut.* 2005;54:18-24.
17. Yano Y, Toshinai K, Inokuchi T, Kangawa K, Shimada K, Kario K, et al. Plasma des-acyl ghrelin, but not plasma HMW adiponectin, is a useful cardiometabolic marker for predicting atherosclerosis in elderly hypertensive patients. *Atherosclerosis.* 2009;204:590-4.
18. Rodriguez Ayala E, Pecoits-Filho R, Heimbürger O, Lindholm B, Nordfors L, Stenvinkel P. Associations between plasma ghrelin levels and body composition in end-stage renal disease: a longitudinal study. *Nephrol Dial Transpl.* 2004;19:421-6.
19. Yoshimoto A, Mori K, Sugawara A, Mukoyama M, Yahata K, Suganami T, et al. Plasma ghrelin and desacyl ghrelin concentrations in renal failure. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13:2748-52.
20. Niemczyk S, Sikorska H, Wiecek A, Zukowska-Szczepkowska E, Zalecka K, Gorczyńska J, et al. A super-agonist of growth hormone-releasing hormone causes rapid improvement of nutritional status in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2010;77:450-8.
21. Nagaya N, Uematsu M, Kojima M, Date Y, Nakazato M, Okumura H, et al. Elevated circulating levels of ghrelin in cachexia associated with chronic heart failure: relationships between ghrelin and anabolic/catabolic factors. *Circulation.* 2001;104:2034-8.
22. Murray CD, Martin NM, Patterson M, Taylor SA, Gbatei MA, Kamm MA, et al. Ghrelin enhances gastric emptying in diabetic gastroparesis: a double blind, placebo controlled, crossover study. *Gut.* 2005;54:1693-8.
23. Kyoraku I, Shiomori K, Kangawa K, Nakazato M. Ghrelin reverses experimental diabetic neuropathy in mice. *Biochem Biophys Res Commun.* 2009;389:405-8.
24. Jerlhag E, Eggecioglu E, Dickson SL, Douhan A, Svensson L, Engel JA. Ghrelin administration into tegmental areas stimulates locomotor activity and increases extracellular concentration of dopamine in the nucleus accumbens. *Addict Biol.* 2007;12:6-16.
25. Murata M, Okimura Y, Iida K, Matsumoto M, Sowa H, Kaji H, et al. Ghrelin modulates the downstream molecules of insulin signaling in hepatoma cells. *J Biol Chem.* 2002;277:5667-74.
26. Barazzoni R, Zanetti M, Stulle M, Mucci MP, Pirulli A, Dore F, et al. Higher total ghrelin levels are associated with higher insulin-mediated glucose disposal in non-diabetic maintenance hemodialysis patients. *Clin Nutr.* 2008;27:142-9.
27. Barazzoni R, Zhu X, Deboer M, Datta R, Culler MD, Zanetti M, et al. Combined effects of ghrelin and higher food intake enhance skeletal muscle mitochondrial oxidative capacity and AKT phosphorylation in rats with chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2010;77:23-8.